



Síndrome hepatorenal

J. Rodés

Unidad de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona.

Los pacientes cirróticos con ascitis con frecuencia desarrollan una forma especial de insuficiencia renal conocida como síndrome hepatorenal (SHR), que es debida a una marcada vasoconstricción renal¹. Este trastorno es de tipo funcional porque los riñones son histológicamente normales y la insuficiencia renal es reversible después del trasplante hepático.

La nueva definición de SHR es la siguiente: «El SHR es una condición clínica que ocurre en pacientes con enfermedad hepática avanzada, con insuficiencia hepática e hipertensión portal y caracterizada por una alteración de la función renal y marcada anomalía en la circulación arterial y actividad de los sistemas vasoactivos renales. En los riñones hay una marcada vasoconstricción renal que conduce a un descenso de la filtración glomerular, mientras que en la circulación extrarrenal predomina la vasodilatación arterial, lo que produce una reducción de las resistencias vasculares sistémicas e hipotensión arterial¹». Aunque el SHR ocurre especialmente en la cirrosis avanzada, también se puede desarrollar en otras enfermedades hepáticas como hepatitis alcohólica o insuficiencia hepática aguda grave².

PATOGENIA

El trastorno más importante es una vasoconstricción renal³⁻⁵. El mecanismo de este trastorno es probablemente multifactorial e incluye cambios hemodinámicos sistémicos, aumento de la presión en el sistema venoso portal, activación de los factores vasoconstrictores y supresión de los factores vasodilatadores que actúan a nivel de la circulación renal. La teoría que mejor explica la relación entre los cambios de la circulación renal, activación de los mecanismos vasoconstrictores y la presencia de una marcada alteración en los sistemas hemodinámicos es la teoría de la vasodilatación arterial⁶⁻⁸. Esta teo-

ría sugiere que la hipoperfusión renal representa la manifestación extrema de una hipovolemia arterial efectiva secundaria a una marcada vasodilatación del lecho vascular esplácnico. Esta hipovolemia arterial efectiva produciría una activación de los sistemas vasoconstrictores (sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático) que ocasionaría vasoconstricción, no solamente en la circulación renal sino también en otros territorios vasculares. El área esplácnica escaparía del efecto de los vasoconstrictores y la intensa vasodilatación persistiría debido a un marcado aumento de la producción local de vasodilatadores. Probablemente el factor más importante capaz de producir vasodilatación esplácnica sea el óxido nítrico⁹. En las fases iniciales la perfusión renal se podría mantener dentro de los límites normales, a pesar de la hiperactividad de los sistemas vasoconstrictores, por un aumento de la síntesis o actividad de los factores vasodilatadores renales. Sin embargo, en fases posteriores de la enfermedad hepática, la perfusión renal no podría ser mantenida por el desarrollo de una hipovolemia arterial efectiva extrema lo que causaría una gran activación de los sistemas vasoconstrictores y/o una disminución de la actividad de los factores vasodilatadores renales con lo que el SHR se desarrollaría. La observación de que la administración de fármacos capaces de producir una intensa vasoconstricción en la circulación esplácnica, va asociada a una supresión de la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos y a una mejora del filtrado glomerular es un fuerte argumento a favor de la teoría de la vasodilatación arterial¹⁰⁻¹².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SHR es una complicación frecuente de los pacientes cirróticos con ascitis y se observa en el 10% de los pacientes hospitalizados por ascitis.

La insuficiencia renal puede tener un inicio rápido o insidioso y va acompañada por una marcada retención de sodio y agua, lo que produce ascitis y edema e hiponatremia dilucional, respectivamente¹. De acuerdo con la intensidad y forma de inicio de insuficiencia renal, el SHR puede tener dos formas

Correspondencia: Dr. Juan Rodés
Unidad de Hepatología
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona
E-mail: rodes@medicina.ub.es

clínicas de presentación (tabla I)¹. Las alteraciones clínicas dominantes del SHR tipo 1 son: intensa insuficiencia renal con oliguria o anuria y aumento de los niveles séricos de creatinina y urea. A pesar de una importante reducción del filtrado glomerular, los niveles de creatinina sérica suelen ser más bajos que los valores observados en la insuficiencia renal aguda de similar intensidad en relación al filtrado glomerular, pero sin enfermedad hepática. Este hecho es probablemente debido a que los pacientes cirróticos con enfermedad avanzada suelen presentar una marcada reducción de la masa muscular. El SHR tipo 1 va asociado a un grave pronóstico a muy corto plazo. La supervivencia media es únicamente de dos semanas¹³. El SHR tipo 2 se caracteriza por una menor intensidad y reducción estable del filtrado glomerular que no reúne los criterios indicados en el tipo 1. Los pacientes están en mejores condiciones clínicas y la supervivencia es mucho más prolongada. El hallazgo clínico más frecuente en estos pacientes es la presencia de ascitis refractaria al tratamiento diurético debido a la combinación de una intensa retención de sodio, reducción del filtrado glomerular y una marcada estimulación de los sistemas antinatriuréticos¹. La hipercalcemia espontánea grave es un hallazgo poco común en el SHR. Sin embargo, en los pacientes tratados con espirolactona se puede observar una marcada hipercalcemia.

Dado que el SHR es una forma de insuficiencia renal funcional, las características urinaria son las de la azotemia prerenal con oliguria, concentración urinaria de sodio baja y una osmolaridad urinaria superior a la plasmática^{1,3}. Sin embargo, hay formas no oligúricas del síndrome en las que la excreción urinaria de sodio no está tan reducida.

El trastorno circulatorio en los pacientes con SHR está caracterizado por un gasto cardíaco elevado, hipotensión arterial (60-80 mmHg) y un descenso de las resistencias vasculares sistémicas^{1,3}. Este tipo de vasoconstricción renal y vasodilatación sistémica es muy característico del SHR, aunque no es exclusivo, ya que puede ser observado en otras condicio-

nes clínicas independientes de la cirrosis hepática, como ocurre en la sepsis. Otro hallazgo hemodinámico muy característico del SHR es que la reducción de las resistencias vasculares renales y de la presión arterial ocurren con un marcado aumento de la actividad de los sistemas vasoconstrictores, lo que sugiere que el descenso de las resistencias vasculares sistémicas y de la tensión arterial pudieran ser todavía mayores si estos sistemas no estuvieran activados¹. Además, la activación de estos sistemas vasoconstrictores demuestra una relación fisiopatológica entre las alteraciones hemodinámicas sistémicas y la vasoconstricción renal. Tradicionalmente, la vasodilatación arterial en los pacientes con SHR se ha considerado que ocurre en todos los territorios vasculares excepto en la circulación renal. Sin embargo, datos recientes indican que esto no es así. Estudios en los que se analizó el flujo sanguíneo y las resistencias vasculares mediante ultrasonografía Duplex Doppler indican que el flujo sanguíneo de las extremidades superiores e inferiores está disminuido en los pacientes con SHR comparado con los valores encontrados en los pacientes cirróticos con ascitis sin SHR o en individuos controles^{14,15}. Además, en los pacientes cirróticos existe una correlación directa entre el filtrado glomerular y el flujo sanguíneo arterial branquial o femoral, lo que indica que los flujos arteriales de las extremidades superiores e inferiores cambian en paralelo con la circulación renal. Asimismo, la resistencia al flujo sanguíneo cerebral también está aumentada en los pacientes con SHR. Todos estos hechos sugieren que el área esplácnica es el único territorio vascular en donde la vasodilatación arterial puede ocurrir.

Finalmente, el tercer tipo de manifestación clínica es la relacionada con la insuficiencia hepática. La mayoría de los pacientes presentan ictericia, coagulopatía, desnutrición y encefalopatía hepática. Sin embargo, unos pocos pacientes pueden presentar una insuficiencia hepática moderada.

FACTORES PRECIPITANTES

En algunos pacientes el SHR se desarrolla sin que se pueda identificar ningún factor precipitante, mientras que en otros existe una clara correlación cronológica con infecciones bacterianas, especialmente una peritonitis bacteriana espontánea (PBE)^{1,3}. Aproximadamente un tercio de los pacientes con PBE presentan una alteración de la función renal en ausencia de shock y a pesar de no emplear antibióticos nefrotóxicos¹⁷. El trastorno de la función renal es de tipo funcional y ocurre en el marco de un descenso todavía mayor del volumen sanguíneo

Tabla I. Tipos de síndrome hepatorenal

Tipo 1: Rápida y progresiva alteración de la función renal definida como un aumento de la creatinina sérica doble del inicial, alcanzando un nivel superior a 2,5 mg/dl o un 50% de reducción de la cifra inicial del aclaramiento de creatinina a un nivel inferior a 20 ml/min en menos de 2 semanas.
Tipo 2: Alteración de la función renal (creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl) que no reúne los criterios del tipo 2.

arterial efectivo, lo que indica una mayor activación de los sistemas vasoconstrictores y un aumento de citoquinas en el suero y en el líquido ascítico¹⁸. En aproximadamente un tercio de los pacientes, que desarrollan insuficiencia renal después de una PBE, la insuficiencia renal es reversible después de la curación de la PBE. Sin embargo, en los dos tercios de los pacientes la insuficiencia renal no es reversible y reúne los criterios de SHR tipo 1. La mortalidad de estos pacientes es del 100%.

Aunque de una forma aislada el SHR puede presentarse después de una paracentesis terapéutica sin expansión del plasma¹⁹. Esta es una de las razones que apoya la administración de albúmina cuando se realiza una paracentesis evacuadora²⁰.

La hemorragia digestiva se ha considerado clásicamente como un factor precipitantes de SHR³. Sin embargo, el desarrollo de insuficiencia renal solamente ocurre en un 10% de los casos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SHR se basa en varios criterios (tabla II)¹. La cifra de creatinina sérica requerida para establecer el diagnóstico de SHR es de 1,5 mg/dl. Aunque esta cifra puede parecer baja comparada con la cifra de creatinina en la insuficiencia renal

aguda en los pacientes libres de enfermedad hepática, en los pacientes cirróticos con una creatinina sérica de 1,5 mg/dl usualmente tienen un filtrado glomerular de alrededor de 40 ml/min. En los pacientes que reciben diuréticos, la medición de creatinina debe repetirse después de abandonar el tratamiento diurético porque en algunos pacientes la creatinina puede aumentar durante el tratamiento diurético, incluso en ausencia de una diuresis excesiva que cause una depleción de volumen.

Dado que no hay pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de SHR y los pacientes cirróticos pueden desarrollar insuficiencia renal de otras etiologías (insuficiencia prerrenal debida a la depleción de volumen, necrosis tubular aguda, nefrotoxicidad y glomerulonefritis) el dato más importante para el diagnóstico de SHR es demostrar la ausencia de una depleción de volumen o de una lesión orgánica renal. Las pérdidas de fluidos por el tracto gastrointestinal (vómitos o diarreas), pérdida de líquidos por el riñón debido a una diuresis excesiva, debe ser descartada en todos los pacientes cirróticos con insuficiencia renal. Si la insuficiencia renal es debida a una depleción de volumen la función renal mejora rápidamente después de administrar expansores plasmáticos. La presencia de shock no es infrecuente en los pacientes cirróticos y puede producir insuficiencia renal por una necrosis tubular aguda. Mientras que el shock hipovolémico debido a una hemorragia gastrointestinal se reconoce fácilmente, la presencia de shock séptico puede ser en ocasiones más difícil de detectar debido a la escasez de síntomas que presentan los pacientes cirróticos infectados. Además, la hipotensión arterial debido a la infección puede ser erróneamente atribuida a la propia enfermedad hepática. En algunos pacientes con shock séptico, la oliguria es el primer signo de infección. Estos pacientes pueden ser mal diagnosticados de SHR si los signos de infección no son buscados intencionadamente. Por otra parte los pacientes con cirrosis y PBE pueden desarrollar insuficiencia renal durante el curso de una infección en ausencia de shock séptico¹⁷. La insuficiencia renal de estos pacientes puede mejorar con el tratamiento antibiótico o evolucionar hacia un verdadero SHR, a pesar de la curación de la infección. La administración de anti-inflamatorios no-esteroides es otra causa frecuente de insuficiencia renal aguda en los pacientes cirróticos con ascitis, con un cuadro clínico indistinguible de un verdadero SHR²¹. Por ello es imprescindible descartar el uso de estos fármacos antes de establecer el diagnóstico de SHR. Asimismo, los pacientes cirróticos tienen un elevado riesgo de desarrollar insuficiencia renal debido a una necrosis tubular aguda cuando son tratados con

Tabla II. Criterios diagnósticos del síndrome hepatorenal (*)

Criterios mayores

1. Descenso del filtrado glomerular con una creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl o un aclaramiento de 24 h de creatinina menor de 40 ml/min.
2. Ausencia de shock, infección bacteriana, pérdida de líquidos y sin antecedentes de haber recibido recientemente fármacos nefrotóxicos.
3. No mejoría sustancial de la función renal (descenso de la creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl o menor o aumento del aclaramiento de creatinina por encima de los 40 ml/min) después de abandonar el tratamiento diurético y después de inducir una expansión del volumen plasmático con 1,5 L de un expansor plasmático.
4. Proteinuria inferior a los 500 mg/día y no evidencia ultrasonográfica de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa.

Criterios adicionales

1. Volumen urinario inferior 500 ml/día.
2. Sodio urinario inferior a 10 mEq/l.
3. Osmolaridad urinaria mayor que la osmolaridad plasmática.
4. Hematíes en orina menor de 50 elementos por campo.
5. Concentración de sodio plasmático inferior a 130 mEq/día.

(*) Todos los criterios mayores deben estar presentes para establecer el diagnóstico de SHR. Los criterios adicionales no son necesarios para el diagnóstico, aunque tienen un valor de apoyo.

aminoglicósidos²¹. Debido a este elevado riesgo de nefrotoxicidad los aminoglicósidos no deben ser empleados. Estos pacientes deben ser tratados con cefalosporinas de tercera generación.

Finalmente, los pacientes cirróticos también pueden desarrollar insuficiencia renal debido a una glomerulonefritis. En estos casos, la proteinuria y/o hematuria son casi siempre presentes y son la clave para establecer el diagnóstico, que debe ser confirmado por biopsia renal en casos seleccionados.

TRATAMIENTO

Muchos tratamientos se han empleado en el SHR con la idea de mejorar la insuficiencia renal y aumentar la supervivencia^{3,22}. Desafortunadamente muchos de estos métodos no han sido efectivos a excepción del trasplante hepático, la administración de análogos de la vasopresina y la anastomosis portosistémica transyugular intrahepática.

Trasplante hepático

Dado que el SHR es un trastorno funcional debido a una enfermedad hepática avanzada, el trasplante hepático es teóricamente el tratamiento ideal para los pacientes con SHR, de este modo se cura la enfermedad hepática y el SHR. La evolución a largo plazo de los pacientes con cirrosis y SHR trasplantados es generalmente buena, la probabilidad de supervivencia es del 60% 3 años después del trasplante hepático. Esta supervivencia es un poco menor comparada con los pacientes trasplantados sin SHR que es del 70-80% tres años después del trasplante y mucho mejor que los pacientes con SHR no trasplantados que es del 0% a los 3 años de seguimiento^{23,24}. Sin embargo, la presencia de un SHR va asociada a una elevada morbilidad y a una precoz mortalidad comparada con los pacientes trasplantados sin SHR.

El mayor problema en relación al trasplante hepático para los pacientes con SHR es porque debido al mal pronóstico del SHR y al prolongado tiempo de espera para ser trasplantados en muchos centros, muchos pacientes con SHR tipo 1 fallecen antes de poder ser trasplantados. Por tanto es necesario disponer de tratamientos efectivos para aumentar la supervivencia y, de este modo, poder llegar a ser trasplantados. Una posibilidad alternativa, aunque no exclusiva, es la de indicar el trasplante hepático antes que aparezca el SHR. En los pacientes cirróticos con ascitis se han detectado varios factores predictivos del desarrollo de SHR (tabla III)¹³.

Tabla III. Factores predictivos del desarrollo del síndrome hepatorenal en los pacientes cirróticos con ascitis

- Aumento moderado de la urea sanguínea y/o de la creatinina sérica.
- Hiponatremia dilucional.
- Descenso del aclaramiento de agua libre después de una sobrecarga acuosa.
- Excreción urinaria de sodio baja.
- Hipotensión arterial.
- Niveles altos de la actividad renina plasmática.
- Concentración elevada de norepinefrina plasmática.
- Episodios previos de ascitis.
- Ausencia de hepatomegalia.
- Desnutrición.
- Aumento moderado del índice de resistencia vascular renal.

Los pacientes que posean algunos de estos factores deberían ser evaluados para ser incluidos en la lista de espera de trasplante hepático antes que el SHR se desarrolle. Es importante remarcar que la intensidad de la disfunción hepática evaluada por la clasificación de Child-Pugh no tiene ningún valor predictivo para el desarrollo de un SHR en los pacientes cirróticos con ascitis¹³.

Tratamiento farmacológico

La administración de vasoconstrictores es el tratamiento más prometedor del SHR¹⁰⁻¹². El uso de estos fármacos está basado en la teoría de la vasodilatación arterial⁶. La administración de vasoconstrictores aumentaría la resistencia vascular sistémica y suprimiría la actividad de los vasoconstrictores endógenos. Dado que la hipotensión arterial en el SHR está exclusivamente localizada en la circulación esplácnica, el vasoconstrictor ideal para los pacientes con SHR sería el fármaco con acción selectiva en la circulación arterial esplácnica sin ningún efecto sobre la circulación arterial extraesplácnica. En el momento presente este fármaco ideal no existe. Sin embargo, la familia de fármacos que está más próxima a estos requerimientos son los agonistas de la vasopresina (análogos a la vasopresina con una acción predominante en los receptores V1 y con efecto menor en los receptores V2). Los agonistas alfa-adrenérgicos (norepinefrina, metaraminol y agonistas de los receptores AT1 de la angiotensina) se han empleado sin que se obtuviera ningún efecto beneficioso²². Por el contrario, la administración de los agonistas de los receptores V1 (ornipresina o terlipresina) consiguen suprimir la actividad de los sistemas vasoconstrictores y mejorar la perfusión renal

y el filtrado glomerular, así como normalizar los niveles de creatinina sérica, en muchos pacientes¹⁰⁻¹². Aunque la información que se dispone sobre el empleo de estos fármacos es todavía muy limitada y está sólo basada en unos pocos estudios en fase 2 realizados en un grupo escaso de pacientes, se pueden extraer algunas conclusiones, a la espera de ensayos clínicos mucho más amplios. Estas conclusiones son: 1) estos fármacos deben ser administrados por períodos prolongados de tiempo, normalmente 5-15 días, ya que la mejoría de la función renal se produce lentamente, el objetivo del tratamiento es reducir la creatinina sérica por debajo de 1,5 mg/dl, si esto se consigue el SHR no suele, en general, reaparecer después de haber cesado el tratamiento; 2) la dosis eficaz de estos fármacos todavía no ha sido definida con precisión y puede ser variable de un paciente a otro, la ornipresina se ha administrado en forma de infusión continua a una dosis que oscila entre 1 a 6 UI/horas, mientras que la terlipresina como bolus intravenoso de 0,5 a 2 mg/4 h, en el momento presente es aconsejable empezar con dosis bajas (ornipresina 1-2 UI/h o terlipresina 0,5-1 mg/4 h) y aumentar la dosis de una forma escalonada (cada 2-3 días) en los casos en los que no se obtiene respuesta; 3) en algunos estudios se ha empleado la infusión de albúmina de una forma concomitante con el objetivo de mejorar la hipovolemia arterial efectiva. Se desconoce si el empleo de albúmina mejora los resultados o no; 4) la incidencia de efectos secundarios isquémicos que obliguen a abandonar el fármaco es elevada, especialmente con la ornipresina, la incidencia de complicaciones isquémicas producidas por la terlipresina es menor. Sin embargo, ello debe ser confirmado mediante estudios controlados amplios, el riesgo de las complicaciones isquémicas debe ser todavía mejor evaluado, ya que no se dispone de una terapia alternativa; 5) el impacto del beneficio potencial de la mejoría de la función renal sobre la supervivencia no ha sido evaluado, requiere la realización de estudios comparativos amplios. Finalmente, 6) dado que en este momento la información es limitada, el tratamiento con los agonistas de los receptores VI debe ser restringida en la actualidad, probablemente, en los pacientes con SHR tipo 1.

Recientemente, se ha descrito un nuevo tratamiento del SHR. Este tratamiento consiste en la administración oral de un agonista alfa-adrenérgico (midodrina) asociado con octreótido y albúmina intravenosa²⁵. El objetivo de este estudio es doble: suprimir la actividad de los sistemas vasoconstrictores mediante el aumento de la resistencia vascular sistémica por la acción de la sustancia vasoconstrictora y mejorar el volumen sanguíneo central de la al-

búmina y reducir la producción de factores vasodilatadores espláncnicos con octreótido. Aunque este tratamiento consiguió una marcada mejoría de la función renal en una serie pequeña de pacientes con SHR su real eficacia requiere ser confirmada en otros estudios.

Anastomosis portosistémica intrahepática transyugular (TIPS)

A pesar de la existencia de publicaciones aisladas sobre el beneficio de las anastomosis porto cava durante los años 70, su indicación no ha sido aceptada por la elevada morbi-mortalidad en los pacientes con SHR²². Sin embargo la reciente introducción del TIPS para conseguir la descompresión del sistema portal, ha hecho replantear el empleo de este procedimiento en los pacientes con SHR. La información que se dispone del empleo del TIPS en pacientes con SHR es todavía muy limitada²⁶. Los estudios publicados indican que el TIPS mejora la perfusión renal y el filtrado glomerular y reduce la actividad de los sistemas vasoconstrictores^{27, 28}. En los pacientes con SHR tipo 2, la mejoría de la función renal va asociada a un aumento de la expresión urinaria de sodio y una mejoría de la respuesta renal a los diuréticos. En los pacientes con SHR tipo 1, el TIPS ocasiona un moderado aumento del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular y un descenso de la creatinina sérica en algunos, pero no en todos los pacientes. Todavía se desconoce si el TIPS puede mejorar la supervivencia de estos pacientes, ya que este procedimiento va asociado con muchos efectos secundarios, algunos de ellos graves (encefalopatía hepática y empeoramiento de la función hepática). Por todo ello el TIPS como tratamiento del SHR debe ser evaluado mediante estudios controlados amplios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo V, Ginés P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerichs J: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 23: 164-176, 1996.
2. Wilkinson SP, Blencis LM, Williams R: Frequency and type of renal and electrolyte disorders in fulminant hepatic failure. *Brit Med J* 1: 186-189, 1974.
3. Papper S: Hepatorenal syndrome. In: Epstein M (ed.). *The kidney in liver disease*. First edition, New York: Elsevier Biomedical. p. 91-112, 1978.
4. Epstein M, Berck K, Hollemberg NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL, Merrill JP: Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 49: 175-185, 1970.

5. Ginés P, Rodés J: Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. In: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier SW (eds.). *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science. p. 36-62, 1999.
6. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J: Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8: 1151-1157, 1988.
7. Schrier RW, Niederberger M, Weigert A, Ginés P: Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Sem Liv Dis* 14: 14-22, 1994.
8. Ginés P, Schrier RW: The arterial vasodilation hypothesis of ascites formation in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier RW (eds). *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science. p. 411-430, 1999.
9. Martin PY, Ginés P, Schrier RW: Role of nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 339: 533-541, 1999.
10. Guevara M, Ginés P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Salmerón JM, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J: Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 27: 35-41, 1998.
11. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL: Long-term therapy and re-treatment of hepatorenal syndrome type I with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 30: 870-875, 1999.
12. Uriz J, Ginés P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V, Rodés J: Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 33: 43-48, 2000.
13. Ginés A, Escorsell A, Ginés P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, Navasa M, Clària J, Rimola A, Arroyo V, Rodés J: Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 105: 229-236, 1993.
14. Fernández-Seara J, Prieto J, Quiroga J y cols.: Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 97: 1304-1312, 1989.
15. Maroto A, Ginés P, Arroyo V, Ginés A, Saló J, Clària J, Jiménez W, Rivera F, Rodés J: Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 17: 788-793, 1993.
16. Guevara M, Bru C, Ginés P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J: Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 28: 39-44, 1998.
17. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassull MA, Arroyo V, Rodés J: Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 20: 1495-1501, 1994.
18. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, Rimola A, Arroyo V, Rodés J: Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 27: 1227-1232, 1998.
19. Ginés P, Titó LI, Arroyo V, Planas R, Viver JM, Torres M, Humbert P, Rimola A, Ilach J, Badalamento S, Jiménez W, Gaya J, Rodés J: Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 94: 1493-1502, 1988.
20. Ginés P, Arroyo V, Rodés J: Ascites, hepatorenal syndrome and spontaneous bacterial peritonitis. In: McDonald J, Burroughs AK, Feagan B (eds.). *Evidence based gastroenterology and hepatology*. London: BMJ Books. p. 427-442, 1999.
21. Salerno F, Badalamenti S: Drug-induced renal failure in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier RW (eds). *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science. p. 511-521, 1999.
22. Arroyo V, Bataller R, Guevara M: Treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier RW (eds.). *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science. p. 492-510, 1999.
23. Gonwa TA, Wilkinson AH: Liver transplantation and renal function: Results in patients with and without hepatorenal syndrome. In: Epstein M (ed.). *The kidney in liver disease*. Fourth ed. Philadelphia: Hanley & Belfus. p. 529-542, 1996.
24. Rimola A, Navasa M, Grande L: Liver transplantation in cirrhotic patients with ascites. In: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier RW (eds.). *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell Science. p. 522-537, 1999.
25. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, Amodio P, Sticca A, Caregaro L, Maffei-Faccioli A, Gatta A: Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 29: 1690-1697, 1999.
26. Arroyo V, Ginés P: TIPS and refractory ascites. Lessons from recent history of ascites therapy. *J Hepatol* 25: 221-223, 1996.
27. Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker K, Langer M, Blum HE: The transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 332: 1192-1197, 1995.
28. Guevara M, Ginés P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W, García-Pagán JC, Bosch J, Arroyo V, Rodés J: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome. Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 27: 35-41, 1998.